
Deutsches Herzzentrum Berlin
Abteilung für Angeborene Herzfehler
Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Peter E. Lange

**INTERVENTIONELLER VERSCHLUSS VON
VORHOFDEFEKTEN:
BESONDERE INDIKATIONEN UND NEUE
THERAPEUTISCHE STRATEGIEN**

Habilitationsschrift

Zur Erlangung der Venia Legendi
Für das Fach Pädiatrie

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität Berlin

von
Dr. med. Peter Ewert
Geboren am 13.2.1963 in Rotenburg/W.

Berlin, Oktober 2002

Datum des öffentlich-wissenschaftlichen Vortrags: 17.7.2003

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Ruth H. Strasser
2. Prof. Dr. med. Deniz Kececioglu

INHALTSVERZEICHNIS

KURZFASSUNG.....	5
1. EINLEITUNG.....	9
1.1. Der Vorhofseptumdefekt (ASD).....	9
1.1.1. Morphologie und Häufigkeit.....	9
1.1.2. Pathophysiologie.....	10
1.2. Das persistierende Foramen ovale (PFO).....	12
1.2.1. Morphologie und Physiologie.....	12
1.2.2. Paradoxe Embolie.....	12
1.3. Interventioneller Verschluß von ASD und PFO.....	13
1.3.1. Heutiger Stellenwert der Methode.....	13
1.3.2. Technisches Vorgehen.....	15
1.3.3. Stellenwert der Echokardiographie.....	18
1.4. Besondere Vorhofseptumdefekte.....	18
1.4.1. Multiple Defekte.....	18
1.4.2. Vorhofseptumaneurysmen.....	19
1.5. Auswirkungen eines ASD auf den linken Ventrikel.....	21
1.5.1. Chronisch verminderte Vorlast.....	21
1.5.2. Kofaktoren für eine linksventrikuläre restriktive Funktionsstörung.....	21
2. AUFGABENSTELLUNGEN.....	23
3. BEARBEITETE BEREICHE DES INTERVENTIONELLEN ASD-VERSCHLUSS.....	24
3.1. Entwicklung einer Methode zum Verschluß von Vorhofdefekten ohne Strahlenexposition.....	24
3.1.1. Aufgabenstellung.....	24
3.1.2. Methodik.....	25
3.2. Möglichkeiten des interventionellen ASD-Verschlusses bei Vorliegen von Aneurysmen des Vorhofseptums und multiplen Defekten.....	27
3.2.1. Aufgabenstellung.....	27
3.2.2. Methodik.....	27
3.3. Behandlung von Vorhofseptumdefekten bei Vorliegen eines restriktiven linken Ventrikels.....	28
3.3.1. Aufgabenstellung.....	28
3.3.2. Methodik.....	29

4. Veröffentlichungen zum Thema.....	30
4.1. Verschluß von Vorhofseptumdefekten ohne Röntgenstrahlen.....	30
4.1.1. Diagnostic catheterization and balloon sizing of atrial septal defects by echo- cardiographic guidance without fluoroscopy. Echocardiography 2000; 17:159-63.....	30
4.1.2. Transcatheter closure of atrial septal defects under echocardiographic guidance without X-ray: initial experiences. Cardiol Young 1999; 9:136-40.....	30
4.1.3. Transcatheter closure of atrial septal defects without fluoroscopy: feasibility of a new method. Circulation 2000; 101:847-9.....	30
4.2. Verschluß morphologisch komplexer Defekte.....	30
4.2.1. Feasibility of transcatheter closure of multiple defects within the oval fossa. Cardiol Young 2001; 11:314-9.....	30
4.2.2. Morphology of perforated atrial septal aneurysm suitable for closure by transcatheter device placement. Heart 2000; 84:327-31.....	30
4.3. Vorhofseptumdefektverschluß bei restriktivem linken Ventrikel.....	30
4.3.1. Akute Linksherzinsuffizienz nach interventionellem Verschluß eines Vorhofseptumdefekts. Z Kardiol 2001; 90:362-6.....	30
4.3.2. Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defects: a contraindication for closure? Catheter Cardiovasc Interv 2001; 52:177-80.....	30
4.3.3. Prophylaktische "Konditionierung" des linken Ventrikels vor ASD-Verschluß bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres. Z Kardiol 2002; 91(Supp 1):I/235.....	31
5. DISKUSSION.....	32
5.1. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse.....	32
5.2. Diskussion der Ergebnisse und Ausblick.....	34
5.2.1. Verschluß von Vorhofdefekten ohne Strahlenexposition.....	34
5.2.2. Verschluß morphologisch komplexer Defekte.....	37
5.2.3. ASD und restriktiver linker Ventrikel.....	39
LITERATUR.....	42
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	56
DANKSAGUNG.....	57

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1 ASD II und Sinus venosus Defekt.....	9
Abb. 2 Hämodynamik beim Vorhofseptumdefekt.....	11
Abb. 3 Hämodynamik beim persistierenden Foramen ovale.....	13
Abb. 4 Vorhofseptumokkluder.....	14
Abb. 5 Angiographie eines ASD II.....	16
Abb. 6 Ballonsizing eines ASD.....	16
Abb. 7 Freisetzen eines Amplatzer Occluders.....	17
Abb. 8 Großes, multiperforiertes Vorhofseptumaneurysma.....	19
Abb. 9 Histologie eines Vorhofseptumaneurysmas.....	20
Abb. 10 Interventioneller ASD-Verschluß am DHZB.....	24
Abb. 11 Vergleich von angiographischem und echographischem Sizing.....	25
Abb. 12 Der Amplatzer Occluder im Ultraschallbild.....	26
Abb. 13 Mitralklappeneinstrom bei ASD II und LV-Restriktion.....	28
Abb. 14 Intravaskuläre Ultraschallsonde.....	35
Abb. 15 Führungskatheter mit Ballon.....	36
Abb. 16 Asymmetrischer Amplatzer Occluder.....	38

KURZFASSUNG

Einleitung

Der interventionelle Verschluß eines einfachen Vorhofseptumdefekts (ASD) vom Sekundumtyp und eines persistierenden Foramen ovale (PFO) ist zur Routinemethode gereift (1). Die Intervention wird unter Röntgendurchleuchtung (Strahlenexposition) durchgeführt. Sie ist wegen der geringen Invasivität auch bis ins hohe Alter mit deutlich niedrigerem Risiko als eine Operation durchführbar (2). Die hier vorgestellten Arbeiten haben systematisch untersucht, welche Möglichkeiten bestehen, bei der Intervention auf eine Strahlenexposition zu verzichten (3-6), welche interventionellen Möglichkeiten bei multiplen Defekten und Vorhofseptumaneurysmen bestehen (7,8) und welche Auswirkungen ein restriktiver linker Ventrikel auf die hämodynamische Adaptation nach Defektverschluß haben kann (9-11).

Methodik

Alle Untersuchungen wurden im Rahmen der klinischen Routine im Herzkatheterlabor am sedierten Patienten mit Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp, persistierendem Foramen ovale, perforiertem Vorhofseptumaneurysma oder multiperforiertem Vorhofseptum durchgeführt.

1. Es wurde eine Methode zum Verschluß von Vorhofseptumdefekten unter alleiniger Ultraschallkontrolle entwickelt, d.h. unter vollständigem Verzicht auf die sonst notwendige Röntgenstrahlung.
2. Die Morphologie von Vorhofseptumaneurysmen und multiperforierten Vorhofsepten wurde analysiert und im Hinblick auf die interventionellen Verschlußmöglichkeiten klassifiziert. Dabei wurde auch die Möglichkeit der simultanen Implantation mehrerer Okkluder mit einbezogen.
3. Zur Erkennung von Patienten mit einem restriktiven linken Ventrikel, der unmittelbar nach ASD-Verschluß insuffizient werden könnte, wurde eine

Methode der präinterventionellen hämodynamischen Evaluation etabliert. Dazu wird die Vorlast und die diastolische Funktion des linken Ventrikels unter temporärem Verschuß des ASD mit einem Okklusionsballon untersucht. Demaskiert sich eine linksventrikuläre Restriktion, so wird als Therapiekonzept der Ventrikel auf den interventionellen Verschuß durch eine prophylaktische „Konditionierung“ mittels Diuretika und Inotropika vorbereitet.

Resultate

1. Interventioneller ASD-Verschuß ohne Strahlenexposition

Wir konnten zeigen, daß der interventionelle ASD-Verschuß ohne Einsatz von Röntgenstrahlung durchführbar ist (3). Dies gilt für die präinterventionelle Diagnostik, die invasive Größenmessung (Ballonsizing) (6) und den interventionelle Verschuß selbst (4). Als einziges bildgebendes Verfahren für die Intervention dient die Echokardiographie. Im Vergleich zum Standardprocedere waren beim Verzicht auf eine Strahlenexposition gleich gute Ergebnisse zu erzielen, die Prozedurdauer war vergleichbar. Beim spontan atmenden Patienten sind für diese Methode höhere Dosen an Sedierung erforderlich, um die längere Verweilzeit der transösophagealen Echokardiographiesonde zu ermöglichen (5).

Der Amplatz Occluder ist wegen seiner guten Sichtbarkeit im transösophagealen Ultraschall, seiner Rotationssymmetrie und seiner einfachen Platzierung für diese neue Methode des ASD-Verschlusses ohne Röntgenstrahlung besonders geeignet.

2. Verschuß morphologisch komplexer Vorhofseptumdefekte

Auch multiperforierte Vorhofsepten können interventionell erfolgreich verschlossen werden. Bei dicht nebeneinander liegenden Defekten ist dies mit

einem Occluder, der alle Defekte abdeckt, möglich, bei weiter auseinanderliegenden Defekten ist die simultane Implantation zweier Occluder sinnvoll. Zwei Occluder führen mit größerer Sicherheit zu einem Verschuß ohne Restshunt (7). Multiple Defekte sind häufig mit einem Vorhofseptumaneurysma vergesellschaftet. Im Hinblick auf die Interventionsmöglichkeiten läßt sich diese Anomalie in vier Gruppen unterteilen: Aneurysma mit PFO (Typ A), mit ASD (Typ B), mit mehreren dicht nebeneinander liegenden Defekten (Typ C) und große Aneurysmen mit einer Vielzahl irregulär verteilter Perforationen (Typ D). Die ersten drei Formen lassen sich interventionell verschließen. Dabei gelingt zumindest eine Teilstabilisierung der Aneurysmen (8).

3. Vorhofseptumdefekte und restriktiver linker Ventrikel

Wir konnten zeigen, daß insbesondere bei älteren Patienten mit ASD eine verdeckte linksventrikuläre Restriktion vorliegen kann. Ein interventioneller ASD-Verschuß kann bei diesen Patienten zur akuten kardialen Dekompensation führen (9). Als Hinweis auf eine gestörte linksventrikuläre Compliance fanden wir bei temporärer Okklusion des Defekts einen deutlichen Anstieg des linksatrialen Drucks und einen gestörten Mitralklappeneinstrom (10).

Nach einer prophylaktischen „Konditionierung“ des linken Ventrikels mittels vorlastsenkenden und inotropiesteigernden Medikamenten (Diuretika, Phosphodiesterasehemmer, Katecholamine) gelang bei fast allen Patienten der interventionelle ASD-Verschuß mit guter Adaptation des Ventrikels, ohne daß es zur kardialen Dekompensation kam (11).

Schlußfolgerungen

Die in dieser Habilitationsschrift ausgeführten Arbeiten haben weiterführende Fragestellungen und Grenzbereiche des interventionellen Verschlusses von

ASD und PFO aufgezeigt und neue interventionelle Therapiestrategien dargestellt. Dadurch ist es möglich, im klinischen Alltag weniger Röntgenstrahlung und Röntgenkontrastmittel zu verwenden, auch morphologisch komplexe Defekte standardisiert zu behandeln und selbst im hohen Alter bei Vorliegen einer linksventrikulären restriktiven Dysfunktion Defekte mit geringem Risiko zu verschließen.

1. EINLEITUNG

1.1. Der Vorhofseptumdefekt (ASD)

1.1.1. Morphologie und Häufigkeit

Der Vorhofseptumdefekt (ASD) ist mit einer Inzidenz von ca. 11% nach dem Ventrikelseptumdefekt der zweithäufigste angeborene Herzfehler überhaupt (12,13). Für die interventionelle Therapie ist die Unterteilung der Defekte entsprechend ihrer Lage und embryologischen Genese in drei Untergruppen von Bedeutung. Neben dem ASD vom Sekundum-Typ unterscheidet man den ASD vom Primum-Typ und den Sinus venosus Defekt. Die beiden letztgenannten Defekte zeichnen sich unter anderem durch ihre randständige Lage im Vorhofseptum aus. Dabei hat der ASD vom Primum Typ unmittelbare Beziehung zur AV-Klappenebene, der Sinus venosus Defekt liegt direkt an der Mündung mindestens einer Lungenvene (Abb.1). Die Randlage dieser Defekte hat einen interventionellen Verschluß bislang nicht ermöglicht. Die vorliegende Arbeit behandelt daher ausschließlich die interventionellen Möglichkeiten beim ASD vom Sekundum-Typ (ASD II), der mit 80% aller

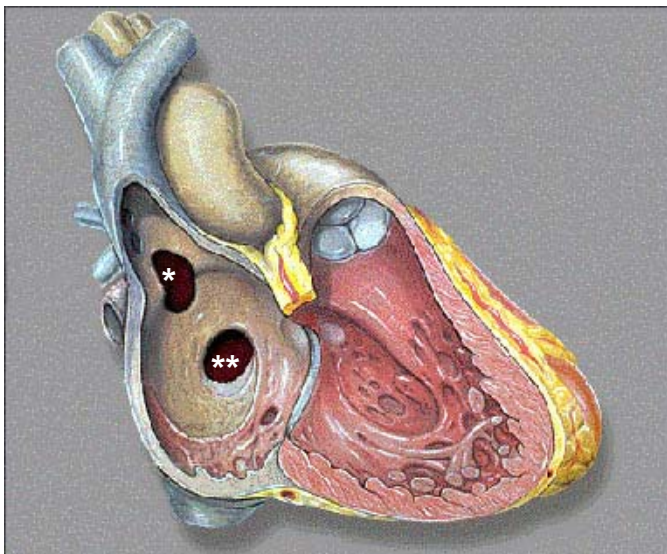


Abb. 1: Herzansicht von rechts. Die laterale Wand des rechten Vorhofs und Ventrikels wurden entfernt. Man erkennt die Randlage des Sinus venosus Defekts (*) und die mittige Lage des Vorhofseptumdefekts vom Sekundum Typ (**).

Vorhofdefekte zugleich der häufigste ist (12). Er zeichnet sich durch eine relativ zentrale Lage in der Scheidewand aus, die ihn für einen interventionellen Verschluß besonders prädestiniert (Abb.1).

1.1.2. Pathophysiologie

Bedingt durch die größere Muskelmasse des linken Ventrikels und der daraus resultierenden geringeren Compliance herrscht im linken Vorhof ein etwas höherer Druck als im rechten. Der normale linksatriale Druck liegt bei 6 bis 11 mmHg, der rechtsatriale bei 1 bis 5 mmHg. Im Falle eines Vorhofseptumdefekts resultiert daraus ein Links-Rechts-Shunt, der zu einer chronischen Volumenbelastung des rechten Vorhofs, des rechten Ventrikels und der Lungenstrombahn führt. Die belasteten Herzhöhlen adaptieren sich an das vermehrte Schlagvolumen durch Vergrößerung und Mehrarbeit. Im Kindesalter wird daher der ASD in der Regel klinisch symptomlos kompensiert (Abb.2A).

Im Erwachsenenalter kommt es zu einer langsam zunehmenden und schließlich irreversiblen Vorhofdilatation (14). Sie geht mit einer hohen Inzidenz an supraventrikulären Herzrhythmusstörungen einher, die ins Vorhofflattern und -flimmern übergehen und auch nach Verschluß des Septumdefekts weiterbestehen oder rezidivieren können (15,16). Durch zunehmende Vergrößerung des rechten Ventrikels entwickelt sich eine Trikuspidalinsuffizienz, die ihrerseits die Volumenbelastung für Vorhof und Kammer weiter verstärkt.

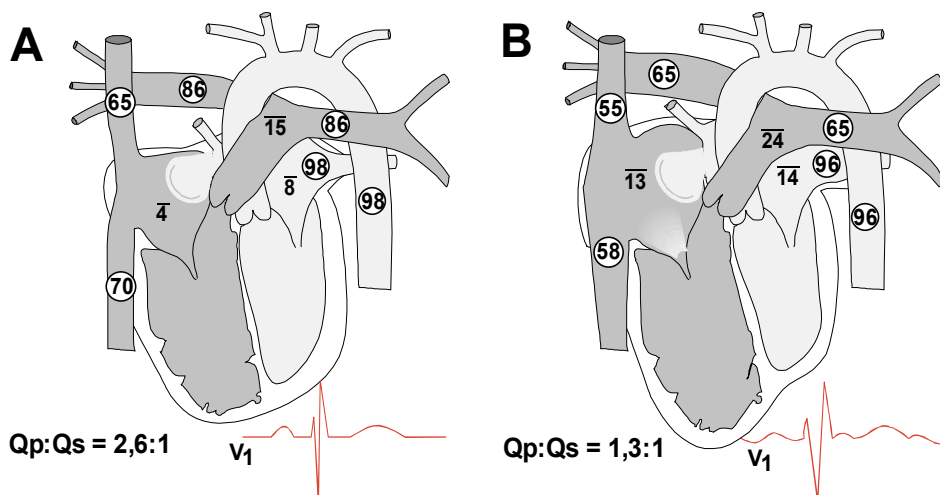
Die chronische Lungenüberflutung führt zu einer meist milden pulmonalen Hypertension (17) (Abb.2B). Am Ende dieser Entwicklung steht die Rechts-herzinsuffizienz.

Zur Vermeidung von bleibenden Schädigungen am Herzen sollte ein Vorhofseptumdefekt daher idealerweise bereits im Kindesalter verschlossen werden (18). Aber auch zu einem späteren Zeitpunkt bis ins hohe Alter hinein ist der Defektverschluß immer noch möglich und indiziert, um insbesondere

die Mehrarbeit für den rechten Ventrikel zu reduzieren und ein Fortschreiten der bereits eingetretenen pathologischen Veränderungen (Dilatation des rechten Vorhofs und Ventrikels, pulmonale Hypertension) zu verhindern (19,20). Der Verschluß kann mit einer deutlichen Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität verbunden sein (18).

Abb. 2: Häodynamik bei Vorliegen eines Vorhofseptumdefekts

(Eingekreiste Zahlen geben die Sauerstoffsättigung (in Prozent), Zahlen mit Querbalken den Mitteldruck (in mmHg) im entsprechenden Kompartiment an. Qp steht für das Herzzeitvolumen des Pulmonalkreislaufs, Qs für das des Körperkreislaufs. V₁ bezieht sich auf die erste präkordiale EKG-Ableitung nach Wilson):



A im Kindesalter:

Es besteht eine Volumenbelastung vorwiegend des rechten Vorhofs und Ventrikels

B im hohen Erwachsenenalter:

Es hat sich eine Dilatation des rechten Ventrikels mit Trikuspidalinsuffizienz, Vorhofdilatation mit Vorhofflattern und eine pulmonalen Hypertension gebildet. Das Shuntvolumen nimmt aufgrund der Rechtsherzinsuffizienz ab.

1.2. Das persistierende Foramen ovale (PFO)

1.2.1. Morphologie und Physiologie

In der Pränatalperiode ist das Foramen ovale eine Kommunikation zwischen den Vorhöfen, die wie ein Rückschlagventil angelegt ist, so daß arterialisiertes Blut aus der Plazenta zwar vom rechten in den linken Vorhof fließen kann, aber nicht umgekehrt. Der membranöse craniale Rand des Septum primum bildet das morphologische Substrat für die Fossa ovalis. Bei Druck von rechts klappt die Membran nach links auf, bei Druck von links wird sie wie eine Tür in ihren Rahmen gegen das Septum secundum gepresst und verschließt so die Fossa ovalis (Abb.3A). Da in der Pränatalzeit das Blut vornehmlich aus der unteren Hohlvene entlang der Eustachischen Klappe durch das Foramen ovale fließt, steht das Foramen ovale weit offen. Mit Beginn der postnatalen Lungendurchblutung steigt der Druck im linken Vorhof, und das Foramen ovale verschließt sich. Durch Verklebung und Verwachsung des Septum primum mit dem Septum secundum resultiert eine vollkommene Trennung der Vorkammern.

1.2.2. Pathophysiologie der paradoxen Embolie

Bei ca. 10-35% aller Erwachsenen bleibt die Verklebung und Verwachsung der Septumblätter aus, so daß nur ein funktioneller Verschuß besteht (21,22). Es liegt ein ventiloffenes Foramen ovale vor. Unter Valsalva-Manöver oder ähnlichen Anstrengungen, bei denen für kurze Momente der rechtsatriale Druck über den linksatrialen steigt, kann es zum Übertritt von Blut aus dem rechten in den linken Vorhof kommen (Abb. 3B). Emboli aus den Bein- und Beckenvenen, oder der Fossa ovalis selbst, können so in den Systemkreislauf

gelangen und in Endarterien zu Infarkten führen. In den hirnversorgenden Arterien resultiert ein ischämischer Insult.

Diese Verschleppung von Thromben aus den Körpervenien über das Vorhofseptum in den Systemkreislauf wird nicht ganz treffend als „paradoxe Embolie“ bezeichnet. Der Verschluß eines ventilloffenen Foramen ovale mittels Intervention oder Operation stellt für betroffene Patienten eine kausale Therapie zur Rezidivprophylaxe dar.

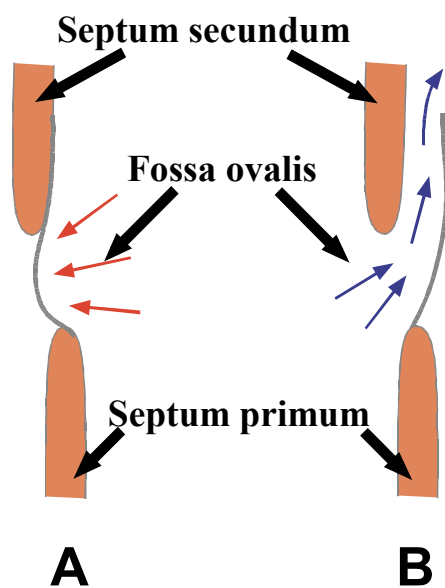


Abb. 3: Hämodynamik eines persistierenden Foramen ovale:

A. Liegt der linksatriale Druck über dem rechtsatrialen (Normalfall), so wird die Fossa ovalis zugedrückt (rote Pfeile).

B. Bei z.B. einem Valsalvamanöver mit kurzfristigem Anstieg des rechtsatrialen Drucks über den linksatrialen öffnet sich die Fossa ovalis und venöses Blut gelangt in den Systemkreislauf. Auf diesem Weg können venöse Thromben zur "paradoxen Embolie" führen.

1.3. Interventioneller Verschluß von ASD und PFO

1.3.1. Heutiger Stellenwert der Methode

Erst im Jahre 1954 wurde erstmals ein Vorhofseptumdefekt chirurgisch verschlossen. Das Verfahren ist durch die Fortschritte auf dem Gebiet der Herzchirurgie in den darauffolgenden Jahrzehnten zu einem sicheren und komplikationsarmen Eingriff geworden.

Vom ersten erfolgreichen interventionellen Verschluß eines ASD II berichteten King und Mills 1976 (23). Es folgten Entwicklungen verschiedener Occluder-systeme (Abb. 4). Meilensteine des Schirmverschlusses waren der Rashkind-Occluder und der Clamshell-Occluder (24,25), das Sideris-buttoned-Device (26,27), das Cardioseal- (28) und das Starflex-Device (29,30) als Weiterentwicklung des Clamshell-Occluders, sowie die Amplatzer Occluder (AGA-medical Corp., Golden Valley, MN USA)(31). Andere Systeme, wie der Angel-wings-Occluder (32,33) oder das ASDOS-Device (34-36) wurden bereits nach wenigen Jahren entweder ganz oder teilweise vom Markt genommen. Ein Occluder aus einer Goretex®-Membran (Helex-Septal-Occluder) befindet sich derzeit in der Erprobungsphase (37) und verschiedene andere Systeme in der Entwicklung.

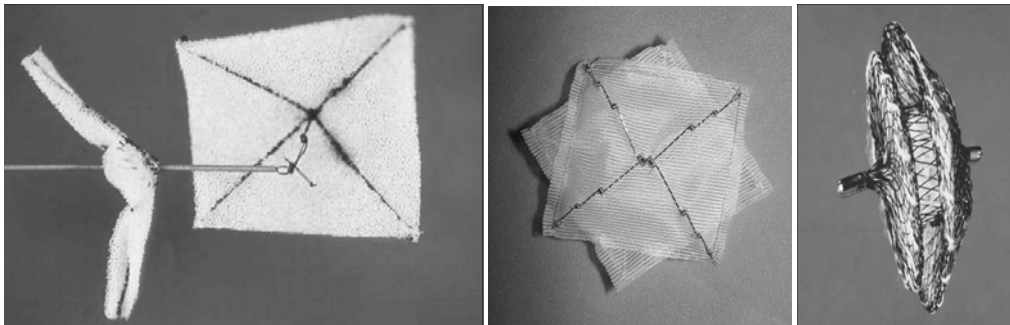


Abb. 4: Vorhofseptumokkluder: Das Sideris buttoned Device (links) besteht aus einem linksatrialen Schirm und einem rechtsatrialen Counteroccluder aus Polyurethanschaum. Es war eines der ersten Systeme und wird auch heute noch in einigen Ländern implantiert. Der Cardio-Seal Occluder (Mitte) besteht aus einem Doppelschirm aus Polyester. Die Drahtkonstruktion ist, wie beim Sideris-Device, aus Nitinol gefertigt. Der Amplatzer Septal Occluder (rechts) besteht aus einem feinen Drahtgeflecht aus Nitinol, das mit Polyestermembranen gefüllt ist.

Heute, 26 Jahre nach dem ersten interventionellen ASD-Verschluß, ist das Verfahren zur Routinemethode gereift (1) mit weltweit mehr als 20.000 erfolgreichen Implantationen (einschließlich Verschlüssen beim persistierenden Foramen ovale). Die Intervention hat bei geeigneten Defekten die Operation

als Therapie der ersten Wahl abgelöst (38), denn sie ist weniger invasiv, geht mit einer deutlich kürzeren Krankenhausliegedauer und Rekonvaleszenz einher und weist eine hohe Erfolgsrate auf (39).

Der interventionelle Verschluß eines Foramen ovale nach kryptogenem Stroke konkurriert allerdings weniger mit der Operation als vielmehr mit der medikamentösen Antikoagulationstherapie zur Rezidivprophylaxe.

1.3.2. Technisches Vorgehen

Die Katheterintervention findet am sedierten Patienten statt und gliedert sich in drei Abschnitte:

- Diagnostik (Oxymetrie, Druckmessungen, Angiographie)
- Invasive Größenbestimmung des Defekts (Ballonsizing)
- Occluderimplantation

Diagnostik

Unter Lokalanästhesie wird die Vena femoralis punktiert. Zur Druckmessung und oxymetrischen Shuntbestimmung werden der rechte Vorhof, die obere Hohlvene, der rechte Ventrikel, die Pulmonalarterien, der linke Vorhof und die rechte obere Lungenvene sondiert. Eine Angiographie in die rechte obere Lungenvene im 45° links schrägen und ca. 20° nach kranial gekippten Strahlengang dient der Darstellung des Vorhofseptums und schließt den diagnostischen Teil ab (Abb. 5).

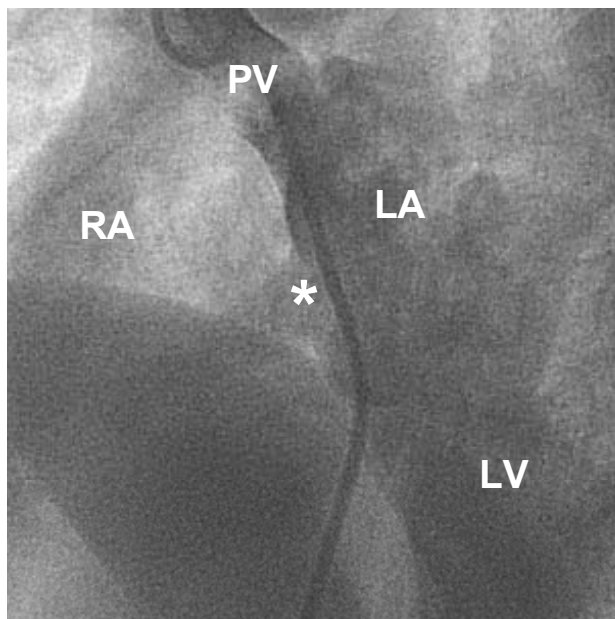


Abb. 5: Eine Angiographie in die rechte obere Lungenvene (PV) im 45° links schrägen und ca. 20° nach kranial gekippten Strahlengang. Neben dem linken Vorhof (LA) und Ventrikel (LV) wird der Kontrastmittelübertritt durch den ASD (*) in den rechten Vorhof (RA) dargestellt.

Invasive Größenbestimmung des Defekts (Sizing)

Als Goldstandard zur präinterventionellen Größenbestimmung eines Vorhof-septumdefekts gilt die invasive Messung des Durchmessers mit einem elastischen Ballonkatheter (6). Er wird über einen Führungsdraht in den ASD

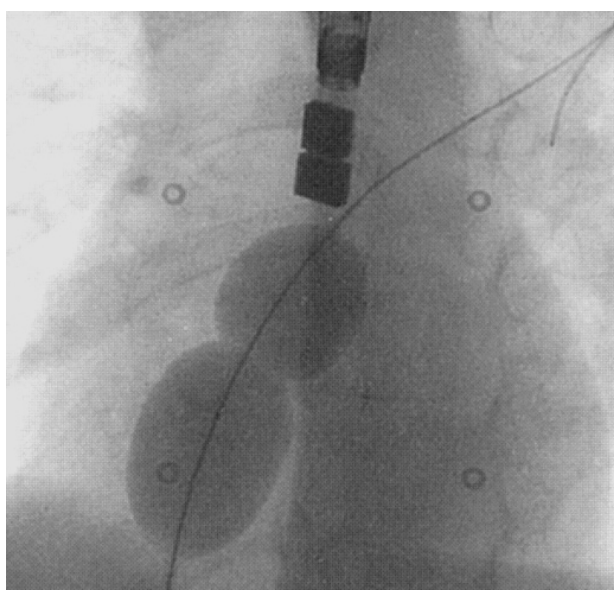


Abb 6: Ballonsizing: Ein Sizing-Ballon ist über einen Führungsdraht in den ASD platziert und gefüllt worden. Die Taille im Ballon entspricht dem Negativabdruck des Defekts und gibt den Durchmesser des ASD an.

platziert und mit Kontrastmittel gefüllt, bis er den Defekt provisorisch verschließt. Dabei bildet sich eine Taille im Ballon aus, die als Negativabdruck des Defekts dient und anhand derer die Größe des Defekts ausgemessen wird (Abb. 6).

Schirmimplantation

Über eine lange Schleuse wird ein Occluder geeigneter Größe bis in den linken Vorhof vorgeschoben, dort sein linksatrialer Schirm entfaltet und ans Septum zurückgezogen. Durch Entfaltung des rechtsatrialen Schirms erfolgt die Verankerung im Septum. Nach sorgfältiger Lagekontrolle kann das Implantat vom Führungssystem freigesetzt werden (Abb. 7).

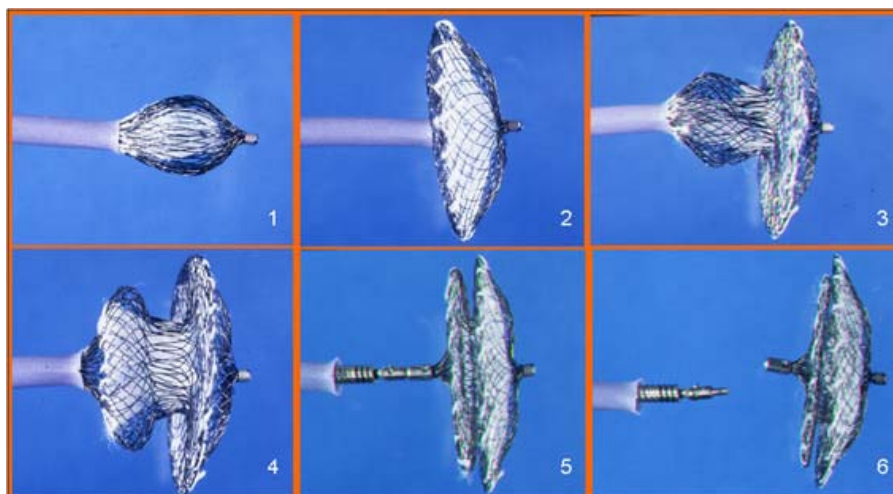


Abb. 7: Freisetzen eines Amplatzer Occluders aus der Einführschleuse: Es wird nacheinander der linksatriale Schirm (1 und 2), der Verbindungssteg, der den ASD komplett ausfüllt (3) und der rechtsatriale Schirm (4 und 5) entwickelt. Durch Drehen am Einführkabel wird der Schirm schließlich abgelöst (6).

1.3.3. Stellenwert der Echokardiographie

Beim interventionellen Verschluß eines ASD finden alle Katheterbewegungen, Ballonmanipulationen, Schleusenpositionierungen und die Implantation des Occluders selbst unter strenger Röntgenkontrolle statt. Die transösophageale Echokardiographie stellt während der Intervention den Goldstandard zur Beurteilung der Anatomie des Defekts und seiner Randbegrenzungen sowie zur Lagekontrolle des Schirms dar. Zusätzlich gibt sie bei der Ballonokklusion des ASD und nach Schirmimplantation mit hoher Sensitivität Auskunft, ob Restshunts vorliegen, und ist daher unverzichtbarer Bestandteil des Verfahrens (40,41). Idealerweise sind kleine multiplane Sonden im Einsatz, die in tiefer Sedierung auch von Kindern toleriert werden.

1.4. **Besondere Vorhofseptumdefekte**

1.4.1. Multiple Defekte – morphologisches Spektrum und therapeutische Konsequenzen

Mit einer Inzidenz von ca. 10-15 % liegt im Falle eines Vorhofdefekts mehr als eine Kommunikation im Septum vor (7,8). Zwar ist im Prinzip jede Verteilung der Defekte innerhalb des Vorhofseptums denkbar, dennoch lassen sich einige Grundmuster häufiger erkennen. Im einfachsten Falle handelt es sich um eine oder wenige kleine Perforationen in unmittelbarer Nachbarschaft eines Hauptdefekts, so daß sie nur durch eine zarte Gewebebrücke voneinander getrennt sind (7). Im komplizierteren Falle liegen mehrere größere Defekte mit relativ weitem Abstand zueinander vor. Im Extremfall (Abb. 8) ist das gesamte Vorhofseptum aneurysmatisch ausgesackt und mit unterschiedlich großen Löchern übersät (8).



Abb. 8: Großes Vorhofseptumaneurysma mit multiplen Defekten (Typ D).

Ist das hämodynamische Grundproblem ein hohes Shuntvolumen im Sinne eines ASD, so ist das primäre Interventionsziel die Verringerung des Shuntvolumens. Dabei kann gegebenenfalls ein sehr geringer Restshunt durch kleinste Perforationen toleriert werden. Ist das Ziel eine Rezidivprophylaxe nach paradoxer Embolie, so muß der vollständige Verschluß erreicht werden.

1.4.2. Vorhofseptumaneurysmen – Morphologie und pathophysiologische Bedeutung

Unter einem Vorhofseptumaneurysma wird eine hypermobile, membranöse Aussackung des Vorhofseptums verstanden, die von der Fossa ovalis des Septum primum ausgeht. Histologisch (Abb. 9) besteht die Membran fast nur aus kollagenen Fasern, in denen einzelne wenige Zellen versprengt und ohne Zusammenhalt eingestreut sind (42).

Die Fehlbildung wird vereinzelt bereits im Kindesalter beobachtet (43). Systematische Untersuchungen zur Altersabhängigkeit fehlen zwar, aber dennoch scheint es häufiger im Erwachsenenalter diagnostiziert zu werden, so

daß sich die Anomalie möglicherweise progredient entwickelt. In einigen Fällen gelang der Nachweis einer genetische Prädisposition (44,45).

Die besondere pathophysiologische Bedeutung eines Vorhofseptumaneurysmas besteht in einem deutlich erhöhten Thromboembolierisiko, wenn das Aneurysma mit einem PFO kombiniert auftritt (46,47). Ob das Vorliegen eines Vorhofseptumaneurysmas allein ebenfalls ein Risikofaktor für thromboembolische Insulte darstellt, wird in der Literatur widersprüchlich beurteilt (47,48).

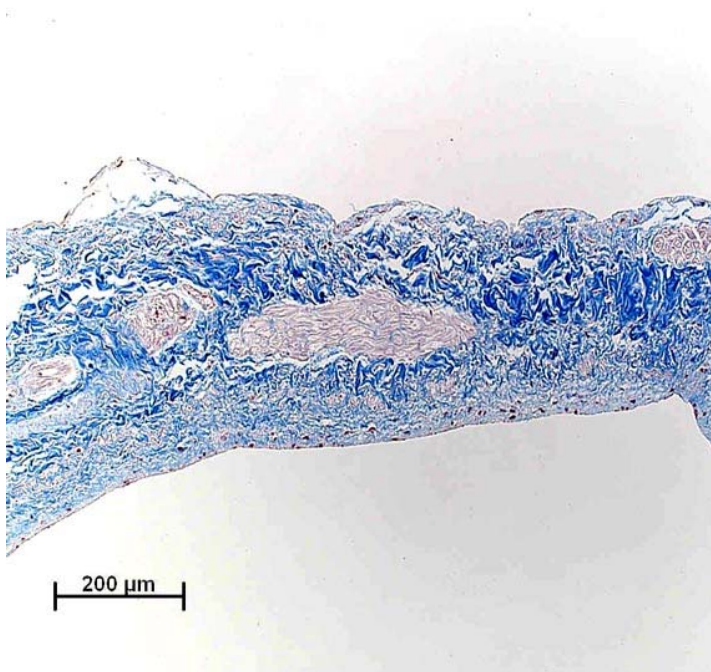


Abb. 9: Histologischer Schnitt durch ein Vorhofseptumaneurysma:
Die dünne Membran besteht überwiegend aus kollagenen Faser (blau). Muskelzellen (rot) bilden keinen zusammenhängenden Verband.

Da unklar ist, ob ein Vorhofseptumaneurysma zur Progredienz und zu multiplen Perforationen neigt, sollte daher ein interventioneller Verschluß eines ASD oder PFO bei Vorliegen eines Vorhofseptumaneurysmas idealerweise nach Möglichkeit auch die Beseitigung dieser Fehlbildung mit einbeziehen.

1.5. Auswirkungen eines ASD auf den linken Ventrikel

1.5.1. Chronisch verminderte Vorlast versus intrinsische linksventrikuläre Störung

Es finden sich in der Literatur wiederholt Berichte über ein linksventrikuläres Versagen beim Vorliegen eines ASD (49-53). Vor diesem Hintergrund sind Studien mit unterschiedlichen Methoden zur linksventrikulären Funktion bei ASD durchgeführt worden (51,54-61). Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich (62). Einige Autoren haben ein vermindertes enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels gefunden und führen es auf die chronisch verringerte Vorlast durch den Überlauf über den ASD zurück. Auch eine direkte Füllungsbehinderung durch den vergrößerten rechten Ventrikel und über eine Interaktion durch das Ventrikelseptum werden diskutiert. Bonow et al. fanden einen fehlenden Anstieg und zum Teil sogar eine Abnahme der Ejektionsfraktion unter ergometrischer Belastung bei einem Teil ihrer Patienten (54). Booth et al. fanden bei Erwachsenen mit ASD eine verringerte linksventrikuläre Compliance (55). Zwar ist in den meisten Studien eine Normalisierung der Befunde nach Verschluß des ASD beschrieben, ob es dennoch unmittelbar nach operativem oder interventionellem Verschluß eines Vorhofseptumdefekts zu einer Adaptationsstörung des linken Ventrikels kommen kann, ist nicht systematisch untersucht.

1.5.2. Kofaktoren für eine linksventrikuläre restriktive Funktionsstörung

Ein wichtiger Faktor für die Entwicklung einer diastolischen Ventrikelrestriktion ist das Alter. Unter anderem aus dopplerechokardiographischen

Untersuchungen ist bekannt, daß im Laufe des Lebens die linksventrikuläre frühdiastolische Füllung abnimmt und durch die atriale Kontraktion in der späten Diastole kompensiert wird, ohne daß hierfür eine Grunderkrankung verantwortlich gemacht werden muß (63-65). Erworbene Störungen der linksventrikulären Funktion können diesen Complianceverlust weiter verstärken: U. a. Zabalgaitia et al. und Rosa et al. fanden bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine deutlich höhere Prävalenz für eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (66-68). Auch in diesen Studien stellte das Alter der Hypertoniker den stärksten zusätzlichen prädisponierenden Faktor dar.

Ein Diabetes mellitus kann zu einer diabetischen Kardiomyopathie mit konsekutiver Herzinsuffizienz führen. Bei noch asymptomatischen Diabetikern konnten Fein et al. eine diastolische Dysfunktion bei erhaltener systolischen Funktion als ein frühes pathophysiologisches Zeichen nachweisen (69). Eine diabetische Stoffwechsellage prädisponiert ihrerseits für eine koronare Herzerkrankung. Rydberg et al. konnten zeigen, daß bereits eine stabile koronare Herzerkrankung bei 41% der Patienten mit einer dopplerechokardiographisch nachweisbaren diastolischen Dysfunktion einherging (70). In der Strong Heart Study wurde für diese Parameter belegt, daß sie mit einer signifikanten Erhöhung der kardialen Mortalität einhergehen (71).

Liegt ein Vorhofseptumdefekt vor, sind die Auswirkungen dieser Kofaktoren jedoch dopplerechokardiographisch nicht zu erfassen. Möglicherweise verstärkt der chronisch verminderte Füllungsdruck bei Vorliegen der genannten Begleiterkrankungen die Entwicklung einer Restriktion aber zusätzlich.

Auch chronisches Vorhofflattern/flimmern, sei es aufgrund der ASD-bedingten rechtsatrialen Dilatation oder im Rahmen anderer Begleiterkrankungen, wirkt sich negativ auf die bereits gestörte Füllung aus.

2. AUFGABENSTELLUNG

Entwicklung einer Methode zum Verschluß von Vorhofdefekten ohne Strahlenexposition

Durch eine systematische Analyse des Interventionsablaufs sollen die Schritte, in denen beim ASD-Verschluß Röntgendurchleuchtung angewendet wird, auf ein Minimum reduziert und im Idealfall gänzlich umgangen werden. Dazu sind alternative Vorgehensweisen zu entwickeln, die sich entweder auf indirektes Monitoring (Druckmessungen, Oxymetrie, EKG) oder auf andere bildgebende Verfahren (Echokardiographie) stützen.

Möglichkeiten des interventionellen ASD-Verschlusses bei Vorhofseptumaneurysmen und multiplen Defekten

Durch die morphologische Analyse von perforierten Vorhofseptumaneurysmen und multiperforierten Vorhofsepten sollen Behandlungsstrategien zur standardisierten Therapie dieser Anomalien mit den derzeit zur Verfügung stehenden interventionellen Möglichkeiten erarbeitet werden. Dabei sind die unterschiedlichen Indikationen, die zur interventionellen Therapie führen, zu berücksichtigen (Volumenbelastung versus Thromboembolierisiko).

Behandlung von ASDs bei Vorliegen eines restriktiven linken Ventrikels

Ziel ist es, eine Methode zu entwickeln, die es erlaubt, Patienten mit einem restriktiven linken Ventrikel bereits präinterventionell zu erkennen. In einem zweiten Schritt sind therapeutische Strategien zu finden, die es ermöglichen, einerseits das Shuntvitium interventionell zu behandeln, andererseits den linken Ventrikel so zu unterstützen, daß ihm die Adaptation an die vermehrte Vorlast ohne Dekompensation gelingt.

3. BEARBEITETE BEREICHE DES INTERVENTIONELLEN VORHOF-SEPTUMDEFEKTVERSCHLUSSES

3.1. Entwicklung einer Methode zum Verschluß von Vorhofdefekten ohne Strahlenexposition

3.1.1. Aufgabenstellung

Am Deutschen Herzzentrum Berlin besteht eine über zehnjährige Erfahrung im interventionellen ASD-Verschluß. Dabei wurden acht verschiedene Occluder-systeme eingesetzt und die Prozedur ständig modifiziert und verbessert. Durch die Einführung des Amplatzer Septal Occluders im Jahre 1997 hat sich die Intervention schließlich zur Routinemethode entwickelt (Abb. 10). Durch die gute Handhabung des Amplatzer Occluders konnten die Durchleuchtungszeiten auf wenige Minuten reduziert werden. Parallel führte die Einführung leistungsstarker und gleichzeitig kleiner transösophagealer Echokardiographiesonden zu einer stärkeren Gewichtung des Ultraschalls bei der Intervention (72,73). Aus

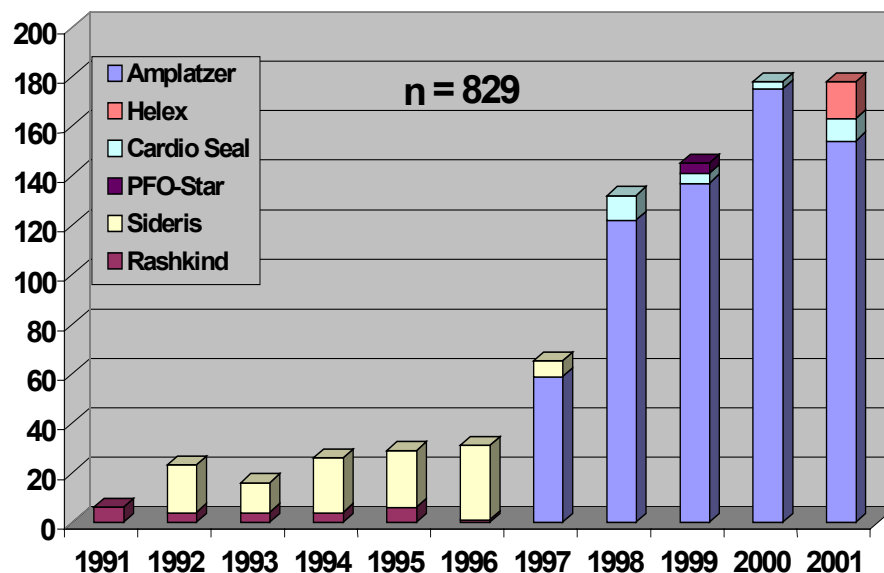


Abb. 10: Interventioneller Verschluß von Vorhofdefekten am Deutschen Herzzentrum Berlin von 1991 bis 2001. Durch die Einführung des Amplatzer Occluders im Frühjahr '97 kam es zum Durchbruch der Intervention als Routinemethode.

dem Zusammenspiel dieser Entwicklungen wurde ein Konzept zum völligen Verzicht auf eine Strahlenexposition entwickelt und in den nachstehenden Arbeiten auf seine Anwendbarkeit im klinischen Alltag untersucht.

3.1.2. Methodik

Die drei Abschnitte des interventionellen Eingriffs, Diagnostik, Ballonsizing und Defektverschluß, wurden getrennt auf ihren Einsatz an Röntgenstrahlung analysiert. Für jeden Einzelschritt wurde dann ein Alternativkonzept erarbeitet und schrittweise in der Praxis angewendet. Als wichtigstes Instrument diente dabei die Echokardiographie, die sowohl transösophageal als auch transthorakal eingesetzt wurde. Beim diagnostischen Teil der Prozedur wurden aber auch Einschwemmetechnik, simultane Druckmessungen, Extrasystolenfreiheit im Oberflächen-EKG und oxymetrische Sättigungsbestimmungen als zusätzliche Mittel herangezogen. Beim Ballonsizing diente ein sicher in der linken oberen Lungenvene platzierter Führungsdraht, die gute Sichtbarkeit

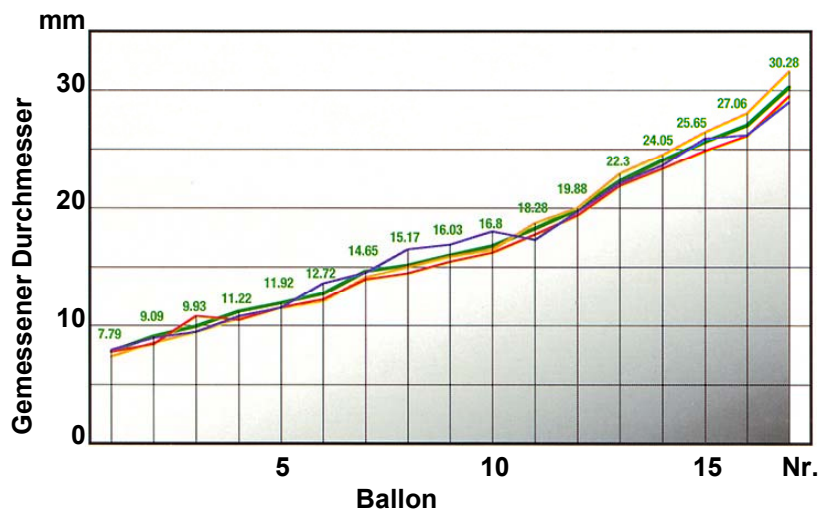


Abb 11: Vergleich zwischen angiographischer (rot) und echographischer (gelb) Messung (y-Achse) 17 verschiedener Sizing-Ballon-Größen (x-Achse). Die tatsächlichen Durchmesser sind in grün angegeben. Die Abweichungen sind für beide Methoden minimal und für die Praxis des interventionellen ASD-Verschlusses vernachlässigbar.

flüssigkeitsgefüllter Ballons im Ultraschall und die gute Übereinstimmung angiographisch und echokardiographisch ermittelter Durchmesser (Abb. 11) als methodische Ausgangsbasis (74).

Bei der Auswahl des Occluders wurde der Amplatzer Occluder wegen seiner Rotationssymmetrie, seiner Selbstzentrierung (75) und seiner guten Sichtbarkeit im Ultraschall bei der Plazierung im Vorhofseptum allen anderen Systemen konkurrenzlos vorgezogen (Abb. 12).

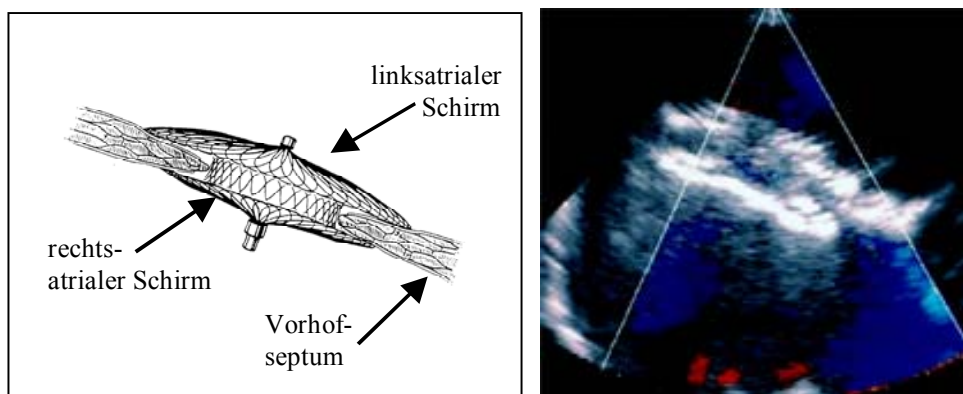


Abb. 12: Strichzeichnung (links) und transösophageales Ultraschallbild vom Amplatzer Septal Occluder. Seine Rotationssymmetrie, seine selbstzentrierenden Eigenschaften und seine gute echokardiographische Sichtbarkeit prädestinieren ihn für die Implantation unter alleiniger Ultraschallkontrolle.

Voraussetzung für ein optimales echokardiographisches Monitoring waren kleine transösophageale Sonden, die einerseits für den pädiatrischen Bereich geeignet waren und andererseits eine sehr gute Auflösung im Nahfeld besaßen, in der sich das Vorhofseptum befindet. Ein externer Bildschirm für die Echokardiographie, direkt neben den Monitoren für die Durchleuchtung, war eine wichtige Voraussetzung dafür, daß das Ultraschallbild vom Interventionisten insbesondere während der Übergangszeit von Durchleuch-

tung auf ultraschallgestützte Intervention bequem eingesehen und schließlich als alleinige Bildquelle akzeptiert werden konnte.

3.2. Möglichkeiten des interventionellen ASD-Verschlusses bei Vorhof-septumaneurysmen und multiplen Defekten

3.2.1. Aufgabenstellung

Die Entwicklung der ASD-Occluder war vornehmlich auf Standarddefekte, d.h. mittig gelegene ASD oder PFO abgestimmt. Dennoch ergeben sich aus ihren unterschiedlichen Konstruktionsprinzipien verschiedene Möglichkeiten, einen Defekt zu verschließen. Mit der wachsenden Expertise und einer breiteren Anzahl zur Verfügung stehender Occludertypen ist die Behandlung von ASD-Sonderformen möglich geworden (28,76-78). In den nachfolgenden Arbeiten wird ihre Anwendbarkeit bei Septumanomalien und multiplen Perforationen untersucht.

3.2.2. Methodik

In retrospektiven Studien wurden die Interventionsergebnisse bei Vorhof-septumaneurysmen und multiplen ASD untersucht. Dabei gingen insgesamt 420 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit bis maximal 34 Monate in die Analyse ein. Neben der Inzidenz wurde besonders die Morphologie der Anomalien analysiert. Untersucht wurden ferner die Verschlußraten in Abhängigkeit vom Defekttyp und der verwendeten Occluder. Als Ergebnis sollten Leitlinien zur Klassifizierung der Aneurysmen im Hinblick auf die Verschließbarkeit und die beste Verschlußstrategie aufgestellt werden. Für

multiple Defekte wurde ein Schema zur Occluderauswahl in Abhängigkeit der Verteilung und der Größe der Defekte erarbeitet.

3.3. Behandlung von ASDs bei Vorliegen eines restriktiven linken Ventrikels

3.3.1. Aufgabenstellung

Die Aufgabenstellung ergab sich bei dieser Themenstellung aus der klinischen Beobachtung bei einem Patienten mit ASD, bei dem sich während des Ballonsizings unter temporärer Blockung des Vorhofseptumdefekts eine dramatische Veränderung des Mitralklappeneinstroms auslösen ließ (9). Es kam zu einem kurzen frühdiastolischen Einstrom und zu einem fast völligen verschwinden der spätdiastolischen Füllung durch die atriale Kontraktion (Abb. 13).

Dies wurde als Demaskierung einer schweren restriktiven Funktionsstörung des Ventrikels gewertet und ließ sich durch simultane Messungen des linksatrialen Füllungsdrucks bestätigen. Aufgabe war es, die Bedeutung dieser Störung für den interventionellen Defektverschluß zu studieren und gegebenenfalls eine therapeutische Strategie dagegen zu entwickeln.

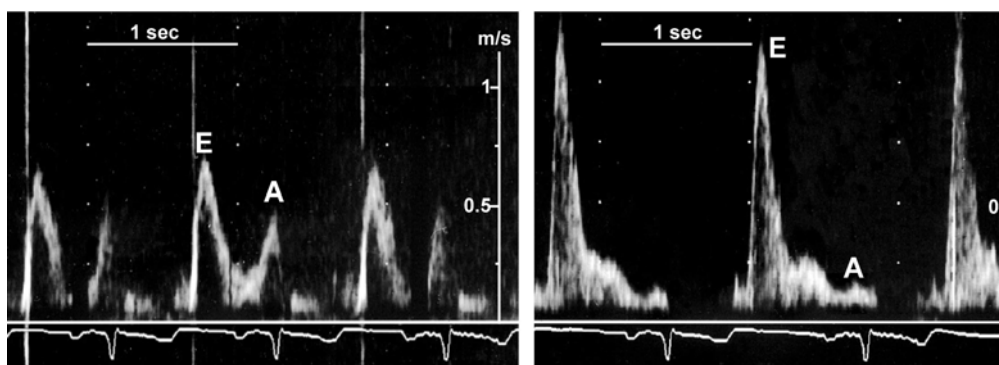


Abb 13: Dopplerechokardiographische Flussgeschwindigkeitsprofile über der Mitralklappe bei einem Patienten mit ASD und restriktiver Funktionsstörung des linken Ventrikels. Links mit offenem ASD, rechts unter temporärer Blockung des ASD mit einem Ballon. Die A-Welle verschwindet fast vollständig als Ausdruck der gestörten Ventrikelcompliance.

3.3.2. Methodik

Alle ASD-Patienten jenseits des sechzigsten Lebensjahres, die bereits bei unverschlossenem Vorhofseptumdefekt einen erhöhten oder grenzwertig hohen Druck im linken Vorhof zeigten oder Risikofaktoren wie koronare Herzkrankheit, unzureichend eingestellter arterieller Hypertonus, langjähriger Diabetes mellitus oder Vorhofflattern hatten, wurden vor definitivem Verschuß einem hämodynamischen Test unterzogen, bei dem probeweise der ASD mit einem Ballon okkludiert und simultan der linksatriale Druck gemessen wurde.

In einem Fall einer 78 Jahre alten Patientin mit nur mäßigem Anstieg des linksatrialen Mitteldrucks unter Blockung des ASD bei gleichbleibendem pulmonalarteriellen Druck wurde unter strenger Überwachung der Defekt verschlossen.

Aus den Erfahrungen wurde ein Konzept der prophylaktischen medikamentösen Vorbehandlung („Konditionierung“) für Patienten mit restriktivem linken Ventrikel vor ASD-Verschuß entworfen.

4. VERÖFFENTLICHUNGEN ZUM THEMA

4.1. Verschluß von Vorhofseptumdefekten ohne Röntgenstrahlen

- 4.1.1. Ewert P, Berger F, Daehnert I, Krings G, Dittrich S, Lange PE: Diagnostic catheterization and balloon sizing of atrial septal defects by echocardiographic guidance without fluoroscopy. *Echocardiography* 2000; 17:159-63.
- 4.1.2. Ewert P, Daehnert I, Berger F, Kaestner A, Krings G, Vogel M, Lange PE: Transcatheter closure of atrial septal defects under echocardiographic guidance without X-ray: initial experiences. *Cardiol Young* 1999; 9:136-40.
- 4.1.3. Ewert P, Berger F, Daehnert I, van Wees J, Gittermann M, Abdul-Khaliq H, Lange PE: Transcatheter closure of atrial septal defects without fluoroscopy: feasibility of a new method. *Circulation* 2000; 101:847-9.

4.2. Verschluß morphologisch komplexer Defekte

- 4.2.1. Ewert P, Berger F, Kretschmar O, Abdul-Khaliq H, Stiller B, Lange PE: Feasibility of transcatheter closure of multiple defects within the oval fossa. *Cardiol Young* 2001; 11:314-9.
- 4.2.2. Ewert P, Berger F, Vogel M, Dähnert I, Alexi-Meshkishvili V, Lange PE: Morphology of perforated atrial septal aneurysm suitable for closure by transcatheter device placement. *Heart* 2000; 84:327-31.

4.3. Vorhofseptumdefektverschluß bei restriktivem linken Ventrikel

- 4.3.3. Ewert P, Berger F, Nagdyman N, Kretschmar O, Lange PE: Akute Linksherzinsuffizienz nach interventionellem Verschluß eines Vorhofseptumdefekts. *Z Kardiologie* 2001; 90:362-6.
- 4.3.2. Ewert P, Berger F, Nagdyman N, Kretschmar O, Dittrich S, Abdul-Khaliq H, Lange P: Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defects: a contraindication for closure? *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52:177-80.

- 4.3.3. Ewert P, Kretschmar O, Nürnberg J, Nagdyman N, Lange PE:
Prophylaktische “Konditionierung” des linken Ventrikels vor
ASD-Verschuß bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres
Z Kardiol 2002; 91(Suppl. 1):I/235.

5. DISKUSSION

Die vorliegenden Arbeiten zum interventionellen Vorhofdefektverschluß haben die Entwicklung der interventionellen Technik ohne Strahlenexposition studiert, den interventionellen Verschlusses von Vorhofseptumaneurysmen und multiperforierten ASD untersucht und die Bedeutung einer linksventrikulären Compliancestörung beim ASD zum Gegenstand gehabt.

5.1 Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

5.1.1. Interventioneller ASD-Verschluß ohne Röntgendurchleuchtung

Als Voraussetzung für einen vollständigen Verzicht auf eine Strahlenexposition beim interventionellen ASD-Verschluß lassen sich der diagnostische Teil der Katheteruntersuchung und die invasive Größenmessung (Ballonsizing) durch die transösophagealen Echokardiographie als einzigem bildgebenden Verfahren ersetzen.

Der interventionelle Verschluß von Vorhofseptumdefekten ist mit dem Amplatzer Septal Occluder ohne Strahlenexposition durchführbar. Dieser Occluder ist wegen seiner guten Sichtbarkeit im transösophagealen Ultraschall, seiner Rotationssymmetrie, und seiner einfachen Platzierung dazu besonders geeignet.

Im Vergleich zum Standardprocedere sind beim Verzicht auf eine Strahlenexposition gleich gute Ergebnisse zu erzielen, die Prozedurdauer ist vergleichbar, allerdings sind beim spontan atmenden

Patienten höhere Dosen an Sedierung erforderlich, um die längere Verweilzeit der transösophagealen Echokardiographiesonde zu ermöglichen.

5.1.2. Verschluß morphologisch komplexer Defekte

Multiperforierte Vorhofsepten können interventionell erfolgreich verschlossen werden. Bei dicht nebeneinander liegenden Defekten ist dies mit einem Occluder, der alle Defekte abdeckt möglich, bei weiter auseinanderliegenden Defekten ist die simultane Implantation zweier Occluder sinnvoll. Zwei Occluder führen mit größerer Sicherheit zu einem restshuntfreien Verschluß. Multiple Defekte sind häufig mit einem Vorhofseptumaneurysma vergesellschaftet.

Im Hinblick auf die Interventionsmöglichkeiten lassen sich Vorhofseptumaneurysmen in vier Gruppen unterteilen: Aneurysma mit PFO (Typ A), mit ASD (Typ B), mit mehreren dicht nebeneinander liegenden Defekten (Typ C) und große Aneurysmen mit einer Vielzahl irregulär verteilter Perforationen (Typ D). Die ersten drei Formen lassen sich interventionell verschließen. Dabei gelingt zumindest eine Teilstabilisierung der Aneurysmen.

5.1.3. ASD und restriktiver linker Ventrikel

Ein interventioneller ASD-Verschluß bei einem restriktiven linken Ventrikel kann zur akuten kardialen Dekompensation führen. Im Einzelfall ist unter temporären intensivmedizinischen Maßnahmen eine Rekompensation und Adaptation des Ventrikels an die gesteigerte Vorlast auch im hohen Lebensalter möglich.

Eine gestörte linksventrikuläre Compliance ist beim älteren Patienten mit ASD (>60 Jahre) häufig. Als Hinweis kann ein bereits leicht erhöhter linksatrialer Druck bei noch offenem ASD dienen. Die Evaluation des linksventrikulären Füllungsdruckes unter Probeokklusion des ASD ist eine geeignete Methode, um eine versteckte linksventrikuläre Restriktion zu demaskieren.

Nach einer prophylaktischen „Konditionierung“ des linken Ventrikels mittels Vorlast senkenden und Inotropie steigernden Medikamenten (Diuretika, Phosphodiesterasehemmer, Katecholamine) ist bei fast allen Patienten der interventionelle ASD-Verschluß trotz linksventrikulärer Restriktion ohne Dekompensation durchführbar.

5.2. Diskussion der Ergebnisse und Ausblick

5.2.1. Verschluß von Vorhofdefekten ohne Strahlenexposition

Die Herzkathetertechnik wendet traditionell Röntgendurchleuchtung als bildgebendes Verfahren an (79,80). Der Vorteil liegt in der Erzeugung eines Schattenbildes des Thorax, das zu jedem Zeitpunkt den gesamten Katheterverlauf abbildet. Im Gegensatz dazu erzeugt die zweidimensionale Echokardiographie ein Schnittbild, das demzufolge lediglich einen mehr oder weniger großen Anschnitt des Katheters zeigt. Insbesondere die Katheterspitze ist nicht ohne weiteres auszumachen. In den vorliegenden Arbeiten konnte dieses Problem gelöst werden, indem ein gut steuerbarer Führungskatheter an seiner Spitze mit einem flüssigkeitsgefüllten Ballon „markiert“ wurde. Im Gegensatz zur Röntgendurchleuchtung, bei der sich die Katheterführung an der Lage innerhalb des Herzschatens orientiert, besteht der Vorteil der

Ultraschallbildgebung in der detailgenauen Darstellung der Herzbinnenräume. Zur Steuerung der Katheterbewegungen ist allerdings eine enge Kooperation zwischen Interventionist und Echokardiographen Voraussetzung (73). Neben der Ballonatrioseptostomie beim Neugeborenen mit Transposition der großen Gefäße (81-84) und neben der Mitralklappenvalvuloplastie (85,86) ist die in dieser Arbeit vorgestellte Methode des interventionellen ASD-Verschlusses das dritte kardiologische interventionelle Verfahren, das standardisiert ultraschallgestützt durchgeführt werden kann und das erste, bei dem dabei ein Fremdkörper implantiert wird. Durch die Vermeidung der Strahlenexposition ist bei besonderer Indikationsstellung der PFO-Verschluss auch bei Schwangeren erfolgreich durchgeführt worden (87). Da die Intervention nicht mehr an das Durchleuchtungsinstrumentarium eines Herzkatheterlabors gebunden ist, haben wir sie kürzlich auch bei intensivpflichtigen Patienten bettseitig auf der Station durchgeführt.

Für die Zukunft könnte die Intervention für Erwachsene und große Kinder durch die Einführung intravaskulärer Echokardiographiesonden (Abb. 14) weiter erleichtert werden (88). Ihre Auflösung übertrifft durch die Nähe zum

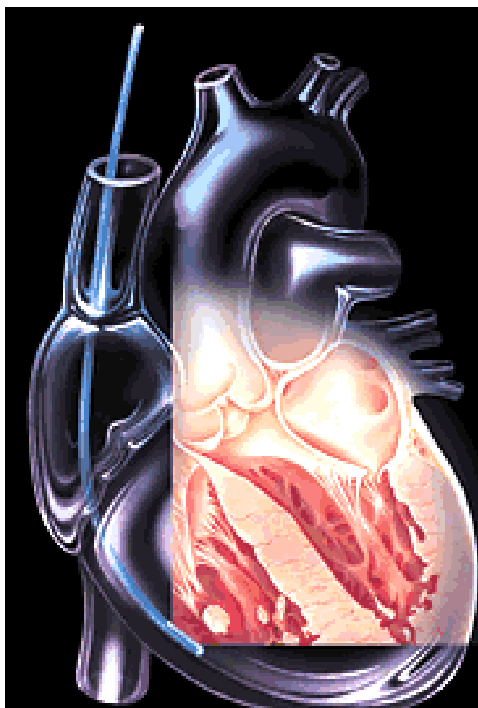


Abb. 14: Intravaskuläre Ultraschallsonde u.a. mit zweidimensionalem Schnittbild und Farbdoppler. Die Sonde wird über eine 10 F Schleuse über die V. jugularis oder V. femoralis eingeführt und liefert hochauflösende intrakardiale Bilder.

Objekt und die Vorlaufstrecke durch das But die transösophagealen Sonden. Eine tiefe Sedierung würde entfallen, da die Schallköpfe unter Lokalanästhesie über einen zweiten venösen Zugang in die Femoralvene eingeführt werden (89). Das Ballonsizing könnte insbesondere in Kombination mit einer dreidimensionalen Rekonstruktion des Defekts aus intrakardialen Schnittbildern entbehrlich werden (90). Derzeit steht aber vor allem noch der hohe Preis der Einmalsonden einem breiten klinischen Einsatz entgegen. Darüber hinaus wäre die Entwicklung spezieller Katheter zur leichteren ultraschallgesteuerten Führung wünschenswert. Es müßten gut steuerbare Führungskatheter mit Doppellumen und einer echokardiographisch erkennbaren Spitze sein (Abb. 15). Dies könnte ein flüssigkeitsgefüllter Ballon sein, ähnlich wie in dieser Arbeit, aber auch eine besondere Imprägnierung zur Erhöhung der Echogenität ist denkbar (91).



Abb. 15: Längsschnitt durch einen hypothetischen Katheter für echokardiographisch gestützte Herzkatheterisierungen. Es handelt sich um die Kombination eines gut steuerbaren Führungskatheters mit einem zweiten Lumen für einen kleinen endständigen Ballon, der flüssigkeitsgefüllt als echokardiographisch gut erkennbare Markierung der Katheterspitze dient.

Durch die Abkopplung der Intervention von einer Röntgenanlage besteht prinzipiell die Möglichkeit, den ASD-Verschluß in einem kleinen Eingriffsraum durchzuführen. Für eine Übergangszeit könnte eine mobile, monoplanare Durchleuchtungseinheit (C-Bogen) bereit stehen. Die Intervention

wäre dadurch deutlich wirtschaftlicher, da das konventionelle Katheterlabor parallel für andere Untersuchungen zur Verfügung stünde.

Interpretiert man die Fülle von Veröffentlichungen zur Methodenentwicklung kardiovaskulärer Interventionen unter Magnetresonanztomographie (MRT) als alleinigem bildgebenden Verfahren (92-103), so läßt sich schließen, daß in Zukunft ein Teil der heute im Herzkatheterlabor durchgeführten Interventionen unter MRT-Bildgebung möglich sein werden. Auch hierbei handelt es sich um eine Schnittbildtechnik, und so ist zu erwarten, daß die hier entwickelte Methode bereits einen Beitrag für die Schnittführung und das Katheterhandling unter MRT-Kontrolle leisten kann. Die meisten Implantate – wie auch der Amplatz Occluder - sind bereits MRT-kompatibel.

5.2.2. Verschuß morphologisch komplexer Defekte

Im Rahmen dieser Arbeit zu diesem Thema konnte gezeigt werden, daß bereits jetzt ein weites Spektrum komplex strukturierter Vorhofsepten mit zum Teil multiplen Perforationen interventionell verschließbar sind. Ein besonderes Problem stellen aber die sehr großen, multiperforierten Vorhofsepten (Typ D) dar, bei denen die Perforationen über die gesamte Aneurysma-Hemisphäre verstreut sind. Das Aneurysma besteht aus einer dünnen Membran aus wenigen Zellschichten mit reichlich kollagenen Fasern, in die Muskelfasern ohne zusammenhängenden Zellverband eingestreut sind, was die Verankerung eines Occluders mit dem Ziel der Beseitigung oder „Schienung“ des Aneurysmas erschwert. Als eine künftige Behandlungsstrategie ist es möglich, das Aneurysma ausgehend von einem zentralen Defekt mit einem großen Dilatationskatheter komplett aufzudehnen, so daß die Aneurysmamembran sich randständig aufkrepelt. Ein großer, selbstzentrierender Occluder kann dann in

dieser „Krempe“ verankert werden. Ein zweites Konzept, das besonders bei ungünstiger Verteilung multipler Defekte oder bei Aneurysmen mit sehr großem PFO einsetzbar ist, besteht in der Schaffung einer zusätzlichen, möglichst zentralen Perforation, in die dann ein großer Doppelschirm verankert wird, um sowohl möglichst alle Perforationen abzudecken, als auch das Aneurysma zusammenzufalten.

Die Studien zur pathogenetischen Relevanz nicht-perforierter Vorhofseptumaneurysmen sind widersprüchlich (47,104). Sollte es sich aber abzeichnen, daß auch ein Aneurysma allein mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse einhergeht, wäre mit den oben aufgeführten Techniken eine Ausweitung der Interventionsindikation möglich.

Durch die Einführung des Helex-Occluders ist das Repertoire an Verschlusssystemen um eine weitere Occluderfamilie erweitert worden (105,106). Dieser Occluder bietet den Vorteil der Rotationssymmetrie kombiniert mit einem

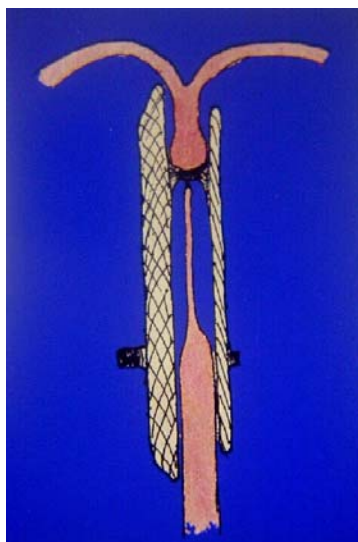


Abb. 16: Asymmetrischer Amplatzer Occluder: Exzentrisch verbundene Schirme ermöglichen einen Verschuß, der den besonderen anatomischen Verhältnissen der Fossa ovalis – insbesondere bei Vorliegen eines Aneurysmas – besser gerecht werden soll.

beidseitigen Schirmdurchmesser bis zu 35mm. Seine Oberfläche aus PTFE (Gore-tex®) setzt auf jahrzehntelang erprobte Gewebeverträglichkeit (37). Darüber hinaus sind stark asymmetrisch gebaute Occluder in der Erprobung,

die durch exzentrisch angeordnete Schirme bei multiplen, randständigen Defekten, Aneurysmen mit randständigen Perforationen und sehr großen PFO eingesetzt werden sollen (107).

Bei allen interventionellen Möglichkeiten sollte aber kritisch bedacht werden, daß Langzeiterfahrungen mit den einzelnen Occludertypen selten vorliegen (108,109) und wahrscheinlich auch nie zur klinischen Risikoabwägung zur Verfügung stehen werden, da in der Vergangenheit noch jeder Occluder nach wenigen Jahren von anderen, verbesserten Modellen abgelöst wurde. Dennoch bleibt festzuhalten, daß die Langzeitergebnisse der ersten Occluder mit einem Follow-up von über zehn Jahren durchweg positiv sind. Selbst wenn gelegentlich Drahtbrüche festgestellt werden, bleiben die Implantate nach dem Einwachsen in der Regel stabil. (37,110-113) Auch Materialunverträglichkeiten spielten in der Geschichte des interventionellen ASD-Verschlusses glücklicherweise bisher keine Rolle.

5.2.3. ASD und restriktiver linker Ventrikel

Patienten mit Vorhofseptumdefekt zeigen gelegentlich eine Linksherzinsuffizienz (9,49-52,56,58). Welche pathogenetische Bedeutung dem Vorhofseptumdefekt zukommt, wird bereits seit Jahrzehnten diskutiert (50,55,62). Dabei ist unter anderem versucht worden, sich mit invasiven (57), echokardiographischen (58-60) und szintigraphischen (54) Messungen der zugrundeliegenden Pathophysiologie zu nähern. Die klinischen Beobachtungen des Linksherzversagens beschränken sich meist auf länger zurückliegende Berichte postoperativer Beobachtungen (49,51), und es lag nahe, die Herzinsuffizienz eher auf perioperative Faktoren als auf das Vitium selbst zurückzuführen. Der besondere Stellenwert der vorliegenden Studien liegt darin, daß wir – im Sinne eines idealen Experiments – lediglich eine Variable isoliert veränderten, indem wir den Vorhofseptumdefekt passager minutenlang

verschlossen und wieder öffneten. Alle anderen Faktoren blieben konstant. Die Tatsache, daß eine Patientin, die unter temporärer ASD-Blockung mit einem Anstieg des linksatrialen Drucks reagierte und schließlich nach definitivem ASD-Verschluß ins Linksherzversagen geriet, beweist, daß dem ASD eine entlastende Wirkung zukommen kann.

In der Diskussion um die Ursachen stehen sich vor allem zwei Theorien gegenüber. Die eine sucht die Erklärung in einem „intrinsische Faktor“, der bei Patienten mit Vorhofseptumdefekt zur Restriktion führt, die andere führt die Volumenverschiebung zwischen linker und rechter Herzhälfte an (62): Die Volumenbelastung des rechten Ventrikels soll zum einen über das Ventrikelseptum, zum anderen über die Restriktion des Perikardbeutels für eine diastolische Füllungsbehinderung des linken Ventrikels sorgen (54).

Aufgrund der vorliegenden Studien kann hier nun eindeutig Stellung bezogen werden: Die Blockung des Links-Rechts-Shunts mittels Ballon führt zur sofortigen Volumenentlastung des rechten Ventrikels. Würde man der zuletzt angeführten Theorie folgen, müßte damit die Restriktion des linken Ventrikels sofort aufgehoben sein, und er müßte das Shuntvolumen, das vorher den rechten Ventrikel gefüllt hat, problemlos aufnehmen können. Dies ist jedoch nicht der Fall. Daher spricht vieles eher für „intrinsische Faktoren“. Die meisten der ASD-Patienten mit einem restriktiven linken Ventrikel werden an unserer Klinik inzwischen erfolgreich behandelt, indem sie ca. zwei Tage vor Intervention für den definitiven ASD-Verschluß „konditioniert“ werden: Durch eine entsprechende Medikation gelingt es bei fast allen Patienten, den Füllungsdruck des linken Ventrikels auch bei verschlossenem Vorhofseptum unter 15mmHg zu halten. Postinterventionell wird die Medikation über weitere 48h ausgeschlichen, ohne daß es bisher zu einer kardialen Dekompensation kam. Es ist also bei diesen durchweg älteren Patienten ein Adaptationspotential rekrutierbar. Möglicherweise spielt neben der vitiumbedingten chronisch

verminderten Vorlast ein altersbedingter, reversibler restriktiver Faktor eine Rolle, der den Ventrikel quasi „untrainiert“ erscheinen läßt. Ob hier eine echte Faserverkürzung im Myokard oder möglicherweise reversible Alterungsprozesse wie zum Beispiel eine nicht-enzymatische Glykosylierung (114) eine Rolle spielen könnten, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt unklar.

LITERATUR

1. Berger F, Ewert P, Bjornstad PG, Daehnert I, Krings G, Brilla-Austenat I, et al. Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial defects: experience in 200 patients treated with the Amplatzer Septal Occluder. *Cardiol Young* 1999;9(5):468-473.
2. Berger F, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Comparison of results and complications of surgical and Amplatzer device closure of atrial septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118(4):674-8; discussion 678-80.
3. Ewert P, Daehnert I, Berger F, Kaestner A, Lange PE. Verschluss eines Vorhofseptumdefekts ohne Chirurgie und ohne Röntgenstrahlung. *Z Herz Thorax Gefässchirurgie* 1998;12:221-225.
4. Ewert P, Daehnert I, Berger F, Kaestner A, Krings G, Vogel M, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects under echocardiographic guidance without X-ray: initial experiences. *Cardio Young* 1999;9(2):136-140.
5. Ewert P, Berger F, Daehnert I, vWees J, Gittermann M, Abdul-Khaliq H, et al. Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects Without Fluoroscopy - Feasibility of a New Method. *Circulation* 2000;101(8):847-849.
6. Ewert P, Berger F, Daehnert I, Krings G, Dittrich S, Lange P. Diagnostic catheterization and balloon sizing of atrial septal defects by echocardiographic guidance without fluoroscopy. *Echocardiography* 2000;17(2):159-163.
7. Ewert P, Berger F, Kretschmar O, Abdul-Khaliq H, Stiller B, Lange PE. Feasibility of transcatheter closure of multiple defects within the oval fossa. *Cardiol Young* 2001;11(3):314-9.

8. Ewert P, Berger F, Vogel M, Dahnert I, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Morphology of perforated atrial septal aneurysm suitable for closure by transcatheter device placement. *Heart* 2000;84(3):327-31.
9. Ewert P, Berger F, Nagdyman N, Kretschmar O, Lange PE. Akute Linksherzinsuffizienz nach interventionellem Verschluß eines Vorhofseptumdefekts. *Z Kardiologie* 2001;90(5):362-6.
10. Ewert P, Berger F, Nagdyman N, Kretschmar O, Dittrich S, Abdul-Khaliq H, et al. Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defects: a contraindication for closure? *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52(2):177-80.
11. Ewert P, Kretschmar O, Nürnberg J, Nagdyman N, Lange PE. Prophylaktische "Konditionierung" des linken Ventrikels vor ASD-Verschluß bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres. *Z Kardiologie* 2002;91(Suppl 1):I/235.
12. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JJ, Neill CA, Perry LW, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121(1):31-6.
13. Talner CN. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program, by Donald C. Fyler, MD, Pediatrics, 1980;65(suppl):375-461. *Pediatrics* 1998;102(1 Pt 2):258-9.
14. Kort HW, Balzer DT, Johnson MC. Resolution of right heart enlargement after closure of secundum atrial septal defect with transcatheter technique. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(5):1528-32.
15. Berger F, Vogel M, Kramer A, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Lange PE, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;68(1):75-8.

16. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, Benito F, Mesa JM, Sobrino JA. Predisposing conditions for atrial fibrillation in atrial septal defect with and without operative closure. *Am J Cardiol* 2002;89(1):39-43.
17. Vogel M, Berger F, Kramer A, Alexi-Meshkishvili V, Lange PE. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart* 1999;82(1):30-3.
18. Thilen U, Berlind S, Varnauskas E. Atrial septal defect in adults. Thirty-eight-year follow-up of a surgically and a conservatively managed group. *Scand Cardiovasc J* 2000;34(1):79-83.
19. Attie F, Rosas M, Granados N, Zabal C, Buendia A, Calderon J. Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40 years old. A randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):2035-42.
20. Donti A, Bonvicini M, Placci A, Prandstraller D, Gargiulo G, Bacchi-Reggiani L, et al. Surgical treatment of secundum atrial septal defect in patients older than 50 years. *Ital Heart J* 2001;2(6):428-32.
21. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, Rosen SE, Goldman ME. The incidence of patent foramen ovale in 1,000 consecutive patients. A contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995;107(6):1504-9.
22. Penther P. Patent foramen ovale: an anatomical study. Apropos of 500 consecutive autopsies. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87(1):15-21.
23. King TD, Thompson SL, Steiner C, Mills NL. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *Jama* 1976;235(23):2506-9.
24. Rome JJ, Keane JF, Perry SB, Spevak PJ, Lock JE. Double-umbrella closure of atrial defects. Initial clinical applications. *Circulation* 1990;82(3):751-8.

25. Bermudez-Canete R, Velasco Bayon JM, Herraiz JI, Mullins CE, Acerete F, Diaz Garcia P, et al. [Therapeutic catheterization: the percutaneous closure of a persistent ductus arteriosus and of interatrial communication]. *Rev Esp Cardiol* 1992;45(1):42-50.
26. Worms AM, Marcon F, Sideris EB. [Non-surgical repair of atrial septal defect by "buttoned" double disk device in children. First results in 3 children]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991;84(5):623-6.
27. Rao PS, Sideris EB, Hausdorf G, Rey C, Lloyd TR, Beekman RH, et al. International experience with secundum atrial septal defect occlusion by the buttoned device. *Am Heart J* 1994;128(5):1022-35.
28. Kaulitz R, Paul T, Hausdorf G. Extending the limits of transcatheter closure of atrial septal defects with the double umbrella device (CardioSEAL). *Heart* 1998;80(1):54-59.
29. Hausdorf G, Kaulitz R, Paul T, Carminati M, Lock J. Transcatheter closure of atrial septal defect with a new flexible, self-centering device (the STARFlex Occluder). *Am J Cardiol* 1999;84(9):1113-6, A10.
30. Carminati M, Giusti S, Hausdorf G, Qureshi S, Tynan M, Witsenburg M, et al. A European multicentric experience using the CardioSEal and Starflex double umbrella devices to close interatrial communications holes within the oval fossa. *Cardiol Young* 2000;10(5):519-26.
31. Masura J, Gavora P, Formanek A, Hijazi ZM. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering amplatzer septal occluder: initial human experience. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;42(4):388-93.
32. Agarwal SK, Ghosh PK, Mittal PK. Failure of devices used for closure of atrial septal defects: mechanisms and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(1):21-6.

33. Rickers C, Hamm C, Stern H, Hofmann T, Franzen O, Schrader R, et al. Percutaneous closure of secundum atrial septal defect with a new self centering device ("angel wings"). *Heart* 1998;80(5):517-21.
34. Khatchatourov G, Kalangos A, Anwar A, Urban P, De Moerloose P, Friedli B, et al. Massive Thromboembolism Due to Transcatheter ASD Closure with ASDOS Device. *J Invasive Cardiol* 1999;11(12):743-745.
35. Bohm J, Bittigau K, Kohler F, Baumann G, Konertz W. Surgical removal of atrial septal defect occlusion system-devices. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12(6):869-72.
36. Hausdorf G, Schneider M, Franzbach B, Kampmann C, Kargus K, Goeldner B. Transcatheter closure of secundum atrial septal defects with the atrial septal defect occlusion system (ASDOS): initial experience in children. *Heart* 1996;75(1):83-8.
37. Zahn EM, Wilson N, Cutright W, Latson LA. Development and testing of the Helex septal occluder, a new expanded polytetrafluoroethylene atrial septal defect occlusion system. *Circulation* 2001;104(6):711-6.
38. Dhillon R, Josen M, Henein M, Redington A. Transcatheter closure of atrial septal defect preserves right ventricular function. *Heart* 2002;87(5):461-5.
39. Thomson JD, Aburawi EH, Watterson KG, Van Doorn C, Gibbs JL. Surgical and transcatheter (Amplatzer) closure of atrial septal defects: a prospective comparison of results and cost. *Heart* 2002;87(5):466-9.
40. Mazic U, Gavora P, Masura J. The role of transesophageal echocardiography in transcatheter closure of secundum atrial septal defects by the Amplatzer septal occluder. *Am Heart J* 2001;142(3):482-8.
41. Elzenga NJ. The role of echocardiography in transcatheter closure of atrial septal defects. *Cardiol Young* 2000;10(5):474-83.
42. Meyer R. Persönliche Mitteilung.

43. Baysal K, Belet N, Kolbakir F, Yalin T. Atrial septal aneurysm in children. *Turk J Pediatr* 2001;43(4):293-7.
44. Benson DW, Sharkey A, Fatkin D, Lang P, Basson CT, McDonough B, et al. Reduced penetrance, variable expressivity, and genetic heterogeneity of familial atrial septal defects. *Circulation* 1998;97(20):2043-8.
45. DiGiovanna EL. Family cluster of atrial septal defect. *J Am Osteopath Assoc* 1999;99(12):620-5.
46. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002;33(3):706-11.
47. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345(24):1740-6.
48. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Gentile F, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Frequency of atrial septal aneurysms in patients with cerebral ischemic events. *Circulation* 1999;99(15):1942-4.
49. Beyer J. Atrial septal defect: acute left heart failure after surgical closure. *Ann Thorac Surg* 1978;25(1):36-43.
50. Carabello BA, Spann JF. Is left ventricular dysfunction present in patients with atrial septal defect and signs and symptoms of left-sided heart failure? *Int J Cardiol* 1983;3(1):91-94.
51. Davies H, Oliver GC, Rappaport WJ, Gazetopoulos N. Abnormal left heart function after operation for atrial septal defect. *Br Heart J* 1970;32(6):747-753.
52. Tomai F, Gaspardone A, Papa M, Polisca P. Acute left ventricular failure after transcatheter closure of a secundum atrial septal defect in a

- patient with coronary artery disease: a critical reappraisal. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55(1):97-9.
53. Funazaki T, Arai Y, Satoh M, Yamazoe M, Shibata A. A case of atrial septal defect complicating myocardial infarction. Severe heart failure induced by balloon occlusion of ASD. *Jpn Heart J* 1986;27(5):771-6.
 54. Bonow RO, Borer JS, Rosing DR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM. Left ventricular functional reserve in adult patients with atrial septal defect: pre- and postoperative studies. *Circulation* 1981;63:1315-1322.
 55. Booth DC, Wisenbaugh T, Smith M, DeMaria AN. Left ventricular distensibility and passive elastic stiffness in atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(5):1231-1236.
 56. Carabello BA, Gash A, Mayers D, Spann JF. Normal left ventricular systolic function in adults with atrial septal defect and left heart failure. *Am J Cardiol* 1982;49(8):1868-1873.
 57. Levin AR, Liebson PR, Ehlers KH, Diamant B. Assessment of left ventricular function in secundum atrial septal defect: evaluation by determination of volume, pressure, and external systolic time indices. *Pediatr. Res* 1975;9:894-899.
 58. Popio KA, Gorlin R, Teichholz LE, Cohn PF, Bechtel D, Herman MV. Abnormalities of left ventricular function and geometry in adults with an atrial septal defect: ventriculographic, hemodynamic and echocardiographic studies. *Am J Cardiol* 1975;36:302-308.
 59. StJohnSutton MG, Tajik AJ, Mercier LA, Seward JB, Guilianni ER, Ritman EL. Assessment of left ventricular function in secundum atrial septal defect by computer analysis of the M-mode echocardiogram. *Circulation* 1979;60:1082-1090.

60. Takahashi H, Sakamoto T, Hada Y. Left ventricular function in atrial septal defect by two-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Ultrason* 1985;4:283-296.
61. Wandermann KL, Ovsyshcher I, Gueron M. Left ventricular performance in patients with atrial septal defect: evaluation with non-invasive methods. *Am J Cardiol* 1978;41:487-493.
62. Ferlinz J. Left ventricular function in atrial septal defect: are interventricular interactions still too complex to permit definitive analysis? *JACC* 1988;12(5):1237-1240.
63. Spirito B, Maron BJ. Influence of aging on Doppler echocardiographic indices of left ventricular diastolic function. *Br Heart Journal* 1988;59(6):672-679.
64. Sagie A, Benjamin EJ, Galderisi M, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Reference values for Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in the elderly. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6(6):570-576.
65. Nagueh SF. Noninvasive evaluation of hemodynamics by Doppler echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 1999;14(3):217-224.
66. Rosa EC, Moyses VA, Rivera I, Sesso Rd Rda C, Kohlmann N, Zanella MT, et al. Left ventricular diastolic function in essential hypertensive patients: influence of age and left ventricular geometry. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(5):472-7.
67. Zabalgoitia M, Rahman SN, Haley WE, Mercado R, Yunis C, Lucas C, et al. Comparison in systemic hypertension of left ventricular mass and geometry with systolic and diastolic function in patients <65 to > or = 65 years of age. *Am J Cardiol* 1998;82(5):604-8.
68. Zabalgoitia M, Ur Rahman SN, Haley WE, Abochamh DA, Oneschuk L, Amerena J, et al. Role of left ventricular hypertrophy in diastolic dysfunction in aged hypertensive patients. *J Hypertens* 1997;15(10):1175-9.

69. Fein FS, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8(1):65-73.
70. Rydberg E, Willenheimer R, Erhardt L. The prevalence of impaired left ventricular diastolic filling is related to the extent of coronary atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2002;13(1):1-7.
71. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105(16):1928-33.
72. Van Der Velde ME, Perry SB. Transesophageal Echocardiography During Interventional Catheterization in Congenital Heart Disease. *Echocardiography* 1997;14(5):513-528.
73. Bjornstad PG. Transcatheter closure of atrial septal defects demands co-operation between the interventionist and the echocardiographer. *Cardiol Young* 2000;10(5):462-3.
74. Gu X, Han YM, Berry J, Urness M, Amplatz K. A new technique for sizing of atrial septal defects. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46(1):51-7.
75. Sharafuddin MJ, Gu X, Titus JL, Urness M, Cervera-Ceballos JJ, Amplatz K. Transvenous closure of secundum atrial septal defects: preliminary results with a new self-expanding nitinol prosthesis in a swine model. *Circulation* 1997;95(8):2162-8.
76. Sievert H, Babic UU, Ensslen R, Scherer D, Spies H, Wiederspahn T, et al. Transcatheter closure of large atrial septal defects with the Babic system. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;36(3):232-40.
77. Pedra C, Fontes-Pedra S, Esteves C, Assef J, Fontes V, Hijazi Z. Multiple atrial septal defects and patent ductus arteriosus: successful

- outcome using two Amplatzer septal occluders and Gianturco coils. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45(3):257-259.
78. Mehan VK, Sideris EB, Meier B. Use of the reversed button device to treat an atrial septal aneurysm associated with a patent foramen ovale. *Br Heart J* 1995;74(5):563-5.
 79. Rudolph AM, Cayler GG. Cardiac Catheterization in Infants and Children. *Pediatric Clinics of North America, Pediatric Cardiology* 1958;5(4):907-943.
 80. Sones FM. Cine-Cardio-Angiography. *Pediatric Clinics of North America, Pediatric Cardiology* 1958;5(4):945-979.
 81. Allan LD, Leanage R, Wainwright R, Joseph MC, Tynan M. Balloon atrial septostomy under two dimensional echocardiographic control. *Br Heart J* 1982;47(1):41-3.
 82. Baker EJ, Allan LD, Tynan MJ, Jones OD, Joseph MC, Deverall PB. Balloon atrial septostomy in the neonatal intensive care unit. *Br Heart J* 1984;51(4):377-8.
 83. D'Orsogna L, Lam J, Sandor GG, Patterson MW. Assessment of bedside umbilical vein balloon septostomy using two-dimensional echocardiographic guidance in transposition of great arteries. *Int J Cardiol* 1989;25(3):271-7.
 84. Ashfaq M, Houston AB, Gnanapragasam JP, Lilley S, Murtagh EP. Balloon atrial septostomy under echocardiographic control: six years' experience and evaluation of the practicability of cannulation via the umbilical vein. *Br Heart J* 1991;65(3):148-51.
 85. Saleh MA, El Fiky AA, Fahmy M, Farag N, Khashaba AA. Use of biplane transesophageal echocardiography as the only imaging technique for percutaneous balloon mitral commissurotomy. *Am J Cardiol* 1996;78(1):103-6.

86. Kultursay H, Turkoglu C, Akin M, Payzin S, Soydas C, Akilli A. Mitral balloon valvuloplasty with transesophageal echocardiography without using fluoroscopy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992;27(4):317-21.
87. Daehnert I, Ewert P, Berger F, Lange PE. Echocardiographically guided closure of a patent foramen ovale during pregnancy after recurrent strokes. *J Interv Cardiol* 2001;14(2):191-2.
88. Hijazi ZM, Cao QL, Heitschmidt M, Lang MR. Residual inferior atrial septal defect after surgical repair: closure under intracardiac echocardiographic guidance. *J Invasive Cardiol* 2001;13(12):810-3.
89. Hijazi Z, Wang Z, Cao Q, Koenig P, Waight D, Lang R. Transcatheter closure of atrial septal defects and patent foramen ovale under intracardiac echocardiographic guidance: feasibility and comparison with transesophageal echocardiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52(2):194-9.
90. Jan SL, Hwang B, Lee PC, Fu YC, Chiu PS, Chi CS. Intracardiac ultrasound assessment of atrial septal defect: comparison with transthoracic echocardiographic, angiocardiographic, and balloon-sizing measurements. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001;24(2):84-9.
91. William COOK E. Echotip-Kanülen. Produktkatalog: Diagnostische und interventionelle Radiographieprodukte 114.
92. Bucker A, Adam G, Neuerburg JM, Glowinski A, Nolte-Ernsting CC, Hunter D, et al. [Real-time MRI with radial k-radial scanning technique for control of angiographic interventions]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998;169(5):542-6.
93. Bucker A, Neuerburg JM, Adam G, Schurmann K, Rasche V, van Vaals JJ, et al. [Stent placement with real time MRI guidance: initial animal experiment experiences]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1998;169(6):655-7.

94. Bucker A, Adam G, Neuerburg JM, Glowinski A, Tacke J, Gunther RW. [Interventional magnetic resonance imaging--non-invasive imaging for interventions]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2000;172(2):105-14.
95. Buecker A, Spuentrup E, Grabitz R, Freudenthal F, Schaeffter T, van Vaals JJ, et al. Real-time-MR guidance for placement of a self-made fully MR-compatible atrial septal occluder: in vitro test. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2002;174(3):283-5.
96. Dion YM, Ben El Kadi H, Boudoux C, Gourdon J, Chakfe N, Traore A, et al. Endovascular procedures under near-real-time magnetic resonance imaging guidance: an experimental feasibility study. *J Vasc Surg* 2000;32(5):1006-14.
97. Glowinski A, Kursch J, Adam G, Bucker A, Noll TG, Gunther RW. Device visualization for interventional MRI using local magnetic fields: basic theory and its application to catheter visualization. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17(5):786-93.
98. Kuehne T, Saeed M, Reddy G, Akbari H, Gleason K, Turner D, et al. Sequential magnetic resonance monitoring of pulmonary flow with endovascular stents placed across the pulmonary valve in growing Swine. *Circulation* 2001;104(19):2363-8.
99. Kuehne T, Saeed M, Moore P, Gleason K, Reddy G, Teitel D, et al. Influence of blood-pool contrast media on MR imaging and flow measurements in the presence of pulmonary arterial stents in swine. *Radiology* 2002;223(2):439-45.
100. Manke C, Nitz WR, Lenhart M, Volk M, Geissler A, Djavidani B, et al. [Stent angioplasty of pelvic artery stenosis with MRI control: initial clinical results]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2000;172(1):92-7.

101. van der Weide R, Bakker CJ, Viergever MA. Localization of intravascular devices with paramagnetic markers in MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20(10):1061-71.
102. Wendt M, Wacker FK. Visualization, tracking, and navigation of instruments for magnetic resonance imaging-guided endovascular procedures. *Top Magn Reson Imaging* 2000;11(3):163-72.
103. Zhang Q, Wendt M, Aschoff AJ, Lewin JS, Duerk JL. A multielement RF coil for MRI guidance of interventional devices. *J Magn Reson Imaging* 2001;14(1):56-62.
104. Estagnasie P, Djedaini K, Le Bourdelles G, Coste F, Dreyfuss D. Atrial septal aneurysm plus a patent foramen ovale. A predisposing factor for paradoxical embolism and refractory hypoxemia during pulmonary embolism. *Chest* 1996;110(3):846-8.
105. Latson LA, Zahn EM, Wilson N. Helex Septal Occluder for Closure of Atrial Septal Defects. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000;2(3):268-273.
106. Dobrolet NC, Iskowitz S, Lopez L, Whalen R, Zahn EM. Sequential implantation of two Helex septal occluder devices in a patient with complex atrial septal anatomy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54(2):242-6.
107. Amplatz K. Persönliche Mitteilung.
108. Rao PS, Ende DJ, Wilson AD, Smith PA, Chopra PS. Follow-up results of transcatheter occlusion of atrial septal defects with buttoned device. *Can J Cardiol* 1995;11(8):695-701.
109. Omeish A, Hijazi ZM. Transcatheter closure of atrial septal defects in children & adults using the Amplatzer Septal Occluder. *J Interv Cardiol* 2001;14(1):37-44.
110. Kaulitz R, Bertram H, Peuster M, Zutz M, Fink C, Hausdorf G. [Transcatheter closure of atrial septal defects with the CardioSEAL occluder]. *Z Kardiol* 2002;91(2):169-77.

111. Sievert H, Babic UU, Hausdorf G, Schneider M, Hopp HW, Pfeiffer D, et al. Transcatheter closure of atrial septal defect and patent foramen ovale with ASDOS device (a multi-institutional European trial). *Am J Cardiol* 1998;82(11):1405-13.
112. Schlesinger AE, Folz SJ, Beekman RH. Transcatheter atrial septal defect occlusion devices: normal radiographic appearances and complications. *J Vasc Interv Radiol* 1992;3(3):527-33.
113. Worms AM, Rey C, Bourlon F, Losay J, Marcon F, Godart F, et al. [French experience in the closure of atrial septal defects of the ostium secundum type with the Sideris button occluder]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89(5):509-15.
114. Vaitkevicius PV, Lane M, Spurgeon H, Ingram DK, Roth GS, Egan JJ, et al. A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(3):1171-5.

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

ASD	Vorhofseptumdefekt
ASD II	Vorhofseptumdefekt vom Secundum-Typ
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
LV	linker Ventrikel
MRT	Magnetresonanztomographie
PFO	persistierendes Foramen ovale
Qp	Herzzeitvolumen des Pulmonalkreislaufs
Qs	Herzzeitvolumen des Körperkreislaufs

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef, Herrn Professor Dr. P.E.Lange. Ihm möchte ich sehr für die Unterstützung danken, die es mir ermöglicht hat, neben der klinischen Arbeit in seiner Abteilung auch wissenschaftlich zu arbeiten.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch Dr. Felix Berger, unter dessen Anleitung ich mich intensiv in das Arbeitsfeld der Interventionellen Kardiologie bei angeborenen Herzfehlern einarbeiten konnte. Nicht zuletzt seinem Engagement ist es zu verdanken, daß in der Abteilung für angeborene Herzfehler die Implantation von Vorhofseptumokkludern zur Routinemethode avancierte, und so die Basis für diese Arbeit entstand.

Dr. Ingo Dähnert danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Entwicklung der Implantationsmethode ohne Strahlenexposition. Er ist maßgeblich daran beteiligt gewesen, den Schritt zur durchleuchtungsfreien, ultraschallgesteuerten Intervention zu wagen.

Herrn Prof. Rudolf Meyer danke ich für die histologische Aufarbeitung der Vorhofseptumaneurysmen und die Überlassung der histologischen Schnitte.

Ganz besonders bedanke ich mich bei den Schwestern und Pflegern des Herzkatheterlabors und meinen Kollegen der Abteilung für Kinderkardiologie/Angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums Berlin, ohne deren motivierende Unterstützung diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Nicht zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meiner Lebensgefährtin, Frau Dr. Nicole Nagdyman, die mich auf dem Weg dieses Habilitationsvorhabens von Herzen mit Rat und Tat unterstützt hat.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- der Bewerberin oder dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

.....
Datum

.....
Unterschrift